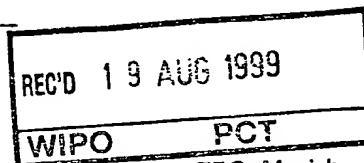


**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



EPO-Munich  
53

01. Juli 1999

**Bescheinigung**

EP99/3159

09/674877

Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH in Braunschweig/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung  
und deren Verwendung"

am 8. Mai 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D, A 61 K und A 01 N der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 14. Juni 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Agurke

Aktenzeichen: 198 20 599.6



**BOETERS & BAUER**

PATENTANWÄLTE  
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS  
EUROPEAN TRADEMARK ATTORNEYS

BEREITERANGER 15  
D-81541 MÜNCHEN

PAo BOETERS & BAUER  
BEREITERANGER 15, D-81541 MÜNCHEN

DIPL.-CHEM. DR. HANS D. BOETERS  
DIPL.-ING. ROBERT BAUER  
DIPL.-CHEM. DR. DIETMAR G. FORSTMAYER

TELEFON: (089) 65 00 86  
TELEFAX: (089) 65 39 62  
E-MAIL: patents@t-online.de

8. Mai 1998/pl

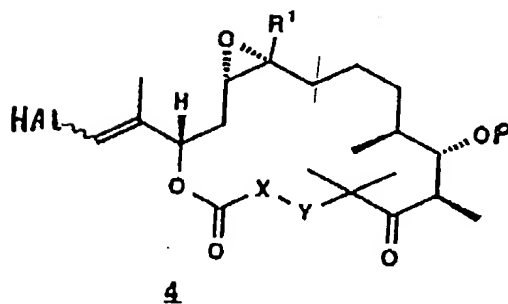
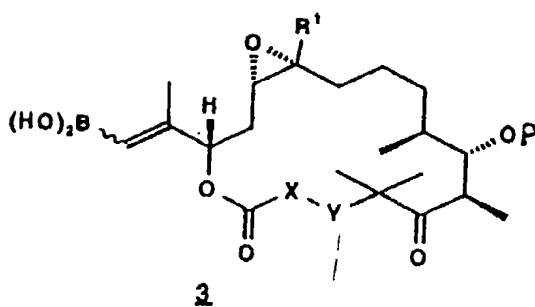
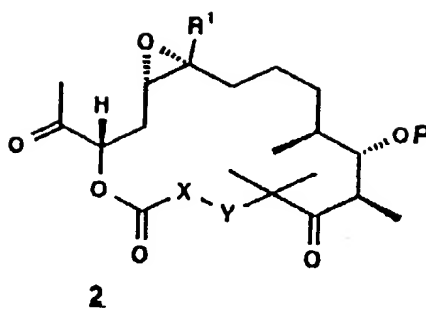
Unser Zeichen: 9554

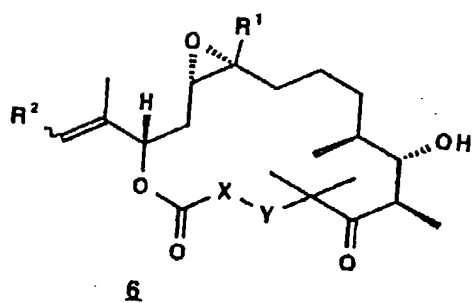
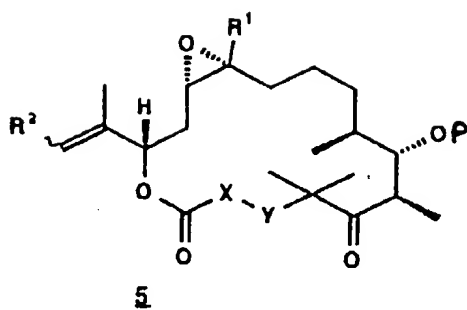
Neue deutsche Patentanmeldung

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)

**Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren  
Verwendung**

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln. Insbesondere betrifft die Erfindung Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 2 bis 6 sowie deren Verwendung als Arzneimitteln und Pflanzenschutzmittel.





In den vorstehenden Formeln bedeutet:

$R^1$  = ein H-Atom oder eine  $C_1$ - bis  $C_8$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe,

$R^2$  = ein monocyclischer Aromat, wie ein 5- oder 6-gliedriger Aromat (wie ein Phenylring) oder eine Vinylgruppe, die durch ein, zwei, drei, vier oder fünf, insbesondere ein oder zwei Halogenatome und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen in ortho- und/oder meta- und/oder para-Stellung substituiert sein können, worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander dieselbe Bedeutung wie  $R^1$  haben, aber von  $R^1$  unabhängig sind, oder

$R^2$  = ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteraromat, der eines oder mehrere, insbesondere ein oder zwei O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen als Substituenten aufweisen kann, worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie vorstehend definiert sind. Insbesondere werden bei der Definition von  $R^2$   $C_1$ - $C_6$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_6$  Alkenyl- und Alkynylgruppen, insbesondere  $C_1$ - $C_4$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_4$  Alkenyl- und Alkynylgruppen bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen und als Heteroaromaten 6-gliedrige Heteroaromaten bevorzugt,

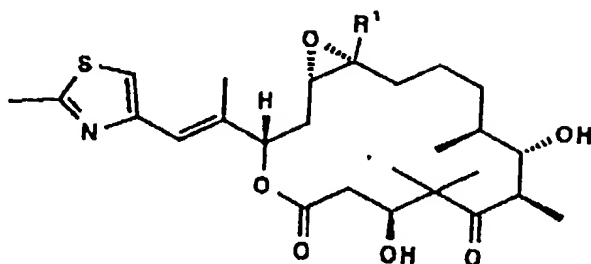
Hal = ein Halogenatom wie Br oder I,

X-Y = eine Gruppe der Formel  $-CH_2CH-OP$  oder  $-CH=CH-$ , und

P = eine Schutzgruppe wie TMS.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wie folgt hergestellt werden:

Verbindungen der Formel (2) können dadurch hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (1)



wie in der DE 195 42 986 beschrieben, umgesetzt werden, wobei die Reste wie vorstehend definiert sind. Insbesondere können dabei die folgenden Bedingungen (i), (iii) und gegebenenfalls (nach (i)) auch (ii) eingesetzt werden:

- (i) (a)  $O_3$  in einem Lösungsmittel wie  $CH_2Cl_2$ , und  
(b) reduktive Aufarbeitung, z.B. mit  $Me_2S$ ;
- (ii) (a)  $(CH_3CO)_2O$ ,  $HCO_2H$ ,  $NEt_3$ , DMAP;  
(b) DBU; und  
(c)  $MeOH$ ,  $NH_3$ ; und
- (iii)  $Me_3SiCl$ ,  $NEt_3$ .

Verbindungen der Formel (3) sind dadurch zugänglich, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel  $HC[B(OR)_2]_3$ , wie Tris(ethylenedioxyboryl)methan, umgesetzt wird. Dabei kann R eine wie vorstehend definierte Alkyl- oder Alkenylgruppe sein.

Bei der Umsetzung kommt gegebenenfalls eine starke Base, wie eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-Li-Verbindung (wie Butyllithium) oder eine Di- $C_1$ - $C_4$ -alkylamin-Li-Verbindung (wie eine Dimethylaminlithiumverbindung) zum Einsatz. Die Umsetzung wird in der Regel bei

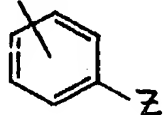
tiefen Temperaturen wie z.B. bei Temperaturen von weniger als von  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Temperaturen von weniger als  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt bei Temperaturen von mindestens  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Weitere Reaktionsbedingungen können D. Schummer, G. Höfle in *Tetrahedron* **1995**, 51, 11219 entnommen werden.

Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel (2) mit Tris-(ethyldioxyboryl)methan und Butyllithium bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu einer Verbindung der Formel (3) umgesetzt.

Aus einer Verbindung der Formel (3) kann durch Umsetzung mit N-Jod- oder N-Bromsuccinimid, gegebenenfalls in einem polaren Lösungsmittel, wie Acetonitril, eine Verbindung der Formel (4) hergestellt werden. Weitere Reaktionsbedingungen können der folgenden Literaturstelle entnommen werden: N.A. Petasis, I.A. Zavialor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 567.

Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5) kann eine Verbindung der Formel (3) im Rahmen einer Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel  $\text{R}^2\text{-Z}$  umgesetzt werden, wobei  $\text{R}^2$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CHI}$ ,  $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2\text{CF}_3$  sein kann. Insbesondere kann die Gruppe  $\text{R}^2\text{-Z}$  die folgenden Strukturen aufweisen:

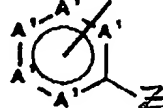
O-, N-, C-Subst.



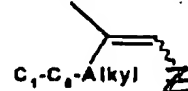
H-, O-, N-, C-Subst.



H-, O-, N-, C-Subst.



H-, O-, N-, C-Subst.



worin  $\text{A}^1$  O, S, N oder C-Atome darstellt und die Substituenten O-, N- und C- den vorstehend beschriebenen Gruppen  $\text{OR}^4$ -,  $\text{NR}^5\text{R}^6$ -, und Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen entsprechen.